Aus der Universitäts-Hautklinik Erlangen.
Vorstand: Professor Dr. L. Hauck.

Erfahrungen mit Uliron in der Behandlung der Gonorrhoe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
Erlangen

vorgelegt von
Konrad Nützel
aus Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 1938.

1938

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

Dekan: Univ. Prof. Dr. Greving

Referent: Univ. Prof. Dr. Leo Hauck.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wenige Krankheiten haben eine so große Zahl verschiedener Behandlungsmethoden aufzuweisen wie die Gonorrhoe. Der Grund mag wohl darin zu suchen sein, daß wohl allen Ärzten, die sich mit der Behandlung des Trippers zu befassen hatten, trotz meist großer Mühen Enttäuschungen nicht erspart blieben. Treten doch sehr häufig Rückfälle ein, wenn auch noch so sorgfältige Behandlungsmaßnahmen getroffen werden.

Betrachten wir zunächst die Genorrhoe des Mannes. Abgesehen von den so relativ selten in Frage kommenden Abortivkuren erzielt man leidlich gute und auch weniger Zeit in Anspruch nehmende Heilresultate mit Silbersalzen, wenn es sich um die Erkrankung der Vorderen Harnröhre allein handelt. Jedoch können schon in diesen Fällen häufig vorkommende Komplikationen, die durch Anomalien und pathologische Prozesse im Bereich des Penis bedingt sein können, wie angeborene Mißbildungen des Gliedes und der Harnröhre, paraurethrale bezw. accessorische Gänge der Eichel und der Fossa navicularis, Morgagnische Lakunen einen glatten Heilverlauf hindern. Welche Sorgfalt ist hierzu schon nötig, um durch örtliche Behandlungsmaßnahmen eine Ausheilung des Trippers zu erreichen.

Weitere Komplikationen können infizierte Littrésche und Cowpersche Drüsen bilden, sowie urethrale Papillome, die sehr lange den Gonococcen als Schlupfwinkel dienen können.

Andere Komplikationen der Gonorrhoe bestehen von seiten der eigentlichen Genitalorgane. Hier wären die Prostatitis und Periprostatitis sowie die Entzündung der Samenblasen zu erwähnen. Dazu kommt noch die Entzündung des Nebenhodens, eine Komplikation, die im Gegensatz zur Prostatitis bei richtiger und regelmäßiger Behandlung, sowie Befolgungen der Anordnungen des Arztes vom Kranken häufig vermieden werden könnte.

Die verhältnismäßig seltenen sogenannten Fernkomplikationen sollen hier ebenfalls genannt werden. Hierher gehören der gonorrhoische Rheumatismus, der die Gelenke, Schleimbeutelmuskeln und Sehnen befällt, die gonorrhoische Endokarditis und die seltene Gonococcämie bezw. = sepsis.

Bei der Frau kann die Gonorrhoe wie beim Mann akut, subakut oder chronisch verlaufen; ein gewisser Unterschied zwischen beiden besteht darin, daß die Krankheit beim Manne häufiger akut oder subakut verläuft, bei der Frau überwiegend chronisch wird.

Die Gonococcenherde sind bei der tripperkranken Frau zahlreich und können durch ihren Sitz den Anlaß zu schweren Komplikationen geben. Nicht die Scheide, wie es durch ihre Ausdehnung und Fältelung ihrer Schleimhaut scheinen könnte bietet den Gonokokken den geeignetsten Nährboden, sondern die Harnröhre, die Skenéschen Drüsen, die Bartholinischen Drüsen, der Gebärmutterhals, das Corpus uteri und die beiden Tuben. Nicht unerwähnt darf auch die Schleimhaut des Rektums bleiben.

Bei der Vielheit dieser aufgezählten Möglichkeiten gonorrhoischer Komplikationen ist es leicht erklärlich, daß eine rein örtliche Behandlung auf große Schwierigkeiten stößt und in vielen Fällen überhaupt nicht durchführbar ist, weshalb begreiflicherweise zahlreiche Versuche gemacht wurden, auf anderem Wege rascher zu einem Ziele zu kommen. Jedoch ist es bisher noch nicht gelungen, eine Heilmethode zu finden, welche so günstige und durchaus befriedigende therapeutische Resultate zur Folge hat, daß damit auf die rein örtliche Behandlungsweisen verzichtet werden könnte.

So blieb allen Versuchen einer aktiven wie passiven Imunisierung bei den gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen ein Erfolg versagt, auch stehen uns keine Heilmittel zur Verfügung, die ähnlich wie das Salvarsan bei der Lues, intravenös oder auf anderem Wege dem Körper einverleibt, die Gonokokken abzutöten vermöchten.

Abgesehen von der innerlichen Verabreichung balsamischer Mittel, denen aber keine Gonokokken tötende, sondern nur eine die örtliche Therapie unterstützende Wirkung zugebilligt werden kann, wurden Versuche mit Fiebertherapie und vor allem mit der Malariabehandlung gemacht. Und in der Tat konnte damit, besonders bei der Malariabehandlung bei einem nicht unbeträchtlichen Hundertsatz sowohl bei akuter, wie auch chronischer Gonorrhoe eine relativ rasche und vollkommene Heilung erreicht werden. Jedoch stellt die Impfmalaria keineswegs einen für die Gesundheit ganz unbedenklichen Eingriff dar und in weiterer Berücksichtigung der Notwendigkeit einer 6 wöchigen Krankenhausbehandlung wird man ihre Anwendung zweckmäßig nur auf immer wieder recidivierende, chronische Krankheitsfälle beschränken,

welche den anderen Behandlungsmethoden gegenüber sich sehr hartnäckig verhalten.

Trotz theoretischer Bedenken ist auch die Serumtherapie, die als passive Imunisierung zu deuten ist, bei Gonorrhoe in manchen Ländern, vor allem in Frankreich häufig angewendet worden. Doch sahen faßt alle Autoren Erfolge nur bei den Komplikationen wie Prostatitis, Epididymitis, Adnexitis, Arthritis u. s. w., die sich in einem Rückgange der klinischen Erscheinungen äußerten, während die Gonokokken selbst häufig unbeeinflußt blieben.

Mit der von Bruck eingeführten ersten polyvalenten Gonokokken-Vaccine „Arthigon" hat die aktive Imuntherapie bei Gonorrhoe eine allgemeine und außergewöhnliche Verbreitung gefunden. Das gleiche gilt auch für die zahlreichen später in den Handel gebrachten Vaccinen, von denen sich besonders Compligon bewährt hat. Aber auch mit dieser Methode allein, ohne gleichzeitige lokale Behandlung konnten keine überzeugenden Heilresultate erzielt werden.

Vor etwa 10 Jahren wurde dann von Buschke und Löwenstein über sehr günstige Erfolge, die sie mit Gonoflavin, einem Akridinpräparat, erzielten berichtet. Sie faßten ihre Ergebnisse dahin zusammen, „daß diese Erfolge bei frischen Anteriorfällen die weitaus besten seien und trotz zahlreicher Versager bei älteren Infektionen des Posteriorteiles der Harnröhre und bei Adnexerkrankungen auch schwerste Entzündungsprozesse rasch und günstig beeinflußt würden."

H. Nagell und J. Langhans traten dieser Auffassung entgegen. Sie prüften das Gonoflavin an 28 Tripperkranken und kamen zu dem Schluß, das Präparat als ungeeignet für die Behandlung der Gonorrhoe vorläufig abzusetzen.

Die dann besonders im französischen und amerikanischen Schrifttum immer wieder betonten Erfolge bei der Tripperbehandlung mit alleiniger intravenöser Anwendung der Akridinfarbstoffe veranlaßten W. Engelhard und K. Gemmer zu einer Nachprüfung. Auf Grund ihrer dabei gemachten Erfahrungen lehnten sie die Akridinfarbstoffe in der angegebenen Dosierung und Verwendungsart als alleinige Therapie bei gonorrhoischen Erkrankungen ab. Jedoch sprachen sie diesen eine entwicklungshemmende Wirkung auf die Gonokokken im Sinne einer Nährbodenverschlechterung zu.

Ermutigt durch die günstigen Ergebnisse von Skutezky prüften dann beide Autoren die Kombination von intravenösen Trypaflavineinspritzungen mit örtlicher Anwendung von Silbersalzlösungen.

Aber auch damit konnten sie keine wesentliche Abkürzung der Behandlungsdauer gegenüber anderen Methoden erreichen. Als Vorzug dieses Behandlungsverfahrens konnten sie nur feststellen, daß Komplikationen vermieden werden können und daß Rückfälle selten würden.

Weiterhin wurden dann noch von verschiedensten Seiten andere Farbstoffe aber auch Metalle als chemotherapeutische Heilmittel für den Tripper versucht, ohne daß damit jedoch wesentliche Fortschritte in der Behandlung dieser Geschlechtskrankheit erzielt werden konnten. Dies schien erst einem Prontosilabkömmling beschieden zu sein, der zuerst unter der Bezeichnung „Diseptal" zur Prüfung von der J. G. Farbenindustrie an Kliniken und Ärzte abgegeben und jetzt unter dem Namen „Uliron" in den Handel gebracht wurde.

„Uliron" ist ein farbloses Chemotherapeuticum zur Behandlung von Staphylokokken-, Gonokokken- und Spreptokokken-Erkrankungen. Uliron-Tabletten enthalten als wirksames Prinzip 0,5 g des farblosen 4-(4' Aminobenzolsulfonamido) -benzolsulfondimethylamids, das in Wasser schwer löslich, jedoch in alkalischen Lösungsmitteln, beispielsweise in verdünnter Natronlauge, gut löslich ist. In Aceton löst sich das Präparat leicht, schwerer dagegen in Alkohol. Der Schmelzpunkt liegt bei 194 Grad. Der Geschmack des Ulirons ist leicht bitter.

Das Präparat Prontosil fand erstmals durch Linser bei einem Vortrag vom 27. Januar 1936 als Antigonorrhoicum Erwähnung. Er berichtete über gute Heilerfolge damit, warnte jedoch davor, in der Praxis lediglich mit Prontosil zu behandeln und riet dringend, nicht auf die altbewährte Lokalbehandlung mit Silbersalzen zu verzichten.

In neuerer Zeit berichteten als erster Grütz auf der Tagung der Rheinisch-Westfälischen Dermatologen über das Prüfungsergebnis verschiedener von Domagk hergestellter Präparate D.B.87, D.B.90 (Uliron), D.B.32, die im erweiterten Sinne der Prontosilreihe angehören. Unter Verzicht auf jegliche örtliche Behandlung, lediglich durch orale Verabfolgung der Versuchspräparate behandelte er 36 Tripperkranke. Als Resultat dieser Behandlung bucht er 24 Fälle als unbestrittene Heilerfolge, 12 als Versager unter diesen 9 als absolute Fehlschläge. Er errechnete somit zwei Drittel Heilerfolge und ein Drittel Versager. Leider mußte er aber auch bei einem Drittel der Fälle Nebenerscheinungen feststellen, die erst später genauer besprochen werden sollen. Die verabreichte Menge der Medikamente betrug bei den erfolgreich behandelten Fällen bei täglichen Dosen von 4 mal 0,5 g, die

fortlaufend bis zum Negativwerden der Gonokokkenbefunde gegeben wurden, insgesamt 1,5—9,5 gr.

In gleichgünstiger Weise wurden durch die Präparate die hintere Harnröhrenentzündung und die Prostatitis beeinflußt. Es kam in meist wenigen Tagen zu einer vollständigen Klärung auch der zweiten Urinportion zu weitgehendem Schwund der Leukocyten selbst im Prostatasekret. Besonders ausgesprochen erwies sich die Heilwirkung der von ihm angewandten Präparate auf die Epididymitis und gonorrhoische Arthritis. Unter Verzicht auf jede weitere Behandlung, nur bei Hochlagerung des entzündeten Nebenhodens, erfolgte innerhalb wenigen Tagen eine rapide Abschwellung und auch die Schmerzhaftigkeit ließ bald nach. Zwei Fälle von gonorrhoischer Gelenkentzündung ganz leichter Art, konnten auffallend schnell, allein durch die interne medikamentöse Therapie zum Rückgang gebracht werden.

Felke dem das gleiche Präparat D. B. 90 zur Verfügung stand, berichtete über seine Erfahrungen an 50 Gonorrhoefällen. Er sah bei Männern, Frauen und Kindern die Gonorrhoe ohne jegliche Lokalbehandlung bei ausschließlicher peroraler Behandlung mit D. B. 90 (Uliron) abheilen, vorausgesetzt, daß das Stadium der Heilungsbereitschaft erreicht war, welches seiner Ansicht nach erst nach längerem Bestande der Krankheit einzutreten pflegt, oder wenn Komplikationen, z. B. eine Epididymitis, vorlagen. Es wurde daher bei Männern erst in der dritten Woche nach erfolgter Injektion die Behandlung eingeleitet, wobei sich herausstellte, daß wenig oder gar nicht behandelte Fälle am besten ansprachen. Frauengonorrhoen erwiesen sich für das Präparat als besonders gut zugänglich, wohl deshalb, weil sie meist erst nach längerem Bestehen der Krankheit in Behandlung treten. Nach Felke kann eine ganz frische Gonorrhoe beim Manne mit Uliron auch in Dosen von 5 g täglich nicht geheilt werden. Dagegen verliert die vollentwickelte Gonorrhoe des Mannes unter 2 bis 3,5 g (4—7 Tabletten) in 1—3 Tagen ihre akuten Erscheinungen und kann bei täglichen Gaben von 2—2,5 g in 3 Wochen ohne jede Lokalbehandlung ausheilen. Felke macht durch eine mehrtägige Vorbehandlung mit D. B. 90 die Infektion gewissermaßen spülreif, geht dann zur alleinigen Spülbehandlung nach Janet über und führt nach einiger Zeit, je nach Lage des Falles, nochmals einen sogenannten Ulironstoß durch, während 5—6 Tagen. Die Behandlung der Frauen erfolgte ebenfalls mit Ulironstößen d. h. 7 Tage mit Gaben von je 3 g Uliron (3 mal 2 Tabletten), oder 5 Tage, dann 3 Tage Pause gefolgt von 3 Tagen zu je 3,0—4,0 gr. Unter dieser Behandlungsweise sah er nur etwa 10% Versager.

Löhe versuchte an 200 Fällen die Wirksamkeit der Präparate D. B. 87 (Diseptal) und D. B. 90 (Uliron). Er stellte fest, daß Diseptal anscheinend eine höhere gonokokkentötende Wirkung besitzt als Uliron. Er sah nämlich unter den mit Diseptal behandelten Fällen nur 13% Recidive, während bei den mit Uliron behandelten Fällen 48% Rückfälle zu verzeichnen waren.

Ohne jegliche Lokalbehandlung wurde mit Ulironstößen behandelt und zwar im Gegensatz zu Felke ohne Unterschied ob eine frische oder ältere Gonorrhoe vorlag. Verabreicht wurden während 7 Tagen 3 mal 2 Tabletten täglich, dann 3 Tage Pause. Waren dann noch Gonococcen vorhanden, wurde vor Beginn eines 2. Stoßes und wenn nötig eines 3. versucht, die Widerstandskraft des Organismus durch Arthigon, Omnadin, Milch oder Eigenserum anzuregen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug bei Frauen 8 Tage mit einer Gesamtdosis von 18 Gramm, wobei meistens am 3. Tage nach 6 Gramm die Gonococcen verschwunden waren. Bei Männern liegen die Werte etwas höher, indem die Behandlungsdauer sich durchschnittlich auf 9 Tage bei einer Gesamtmenge von 22,5 g belief; nach Verabreichung einer Durchschnittsdosis von 7 g waren die Mehrzahl der Fälle am 4. Behandlungstage negativ. Sowohl bei Frauen, als auch bei Männern ergab sich nach Durchführung eines Ulironstoßes bei Anlegung eines scharfen Maßstabes eine Heilung in 78% der behandelten Fälle. Bei Verabfolgung eines 2. Stoßes erhöhten sich die Prozentzahlen bei Frauen auf 91%, bei Männern auf 89%. Erkrankungen der Prostata und der Bartholinischen Drüsen waren am schwersten zu beeinflussen. Löhe bezeichnet dieses Resultat als einen sehr großen Erfolg, den man mit Recht dem neuen Chemotherapeutikum zuschreiben dürfe. Er betont jedoch, daß eine noch weitere sorgfältige klinische Erprobung des Präparates unbedingt geboten erscheine, da es nicht frei von Nebenerscheinungen sei.

An der Universitäts-Hautklinik Frankfurt (Schubert) wurden Uliron und Diseptal ebenfalls an insgesamt 115 Gonorrhoekranken erprobt und noch bessere Resultate erzielt als in den bisher erwähnten Krankenanstalten. Auch in dieser Klinik wurde mit Ulironstößen, jedoch ohne Rücksicht auf das jeweilige Krankheitsstadium behandelt. Schubert ist aber der Anschauung, daß die Durchführung von mindestens 2 Stößen von je 3- bis 5tägiger Dauer (3 mal 2 Tabletten täglich) mit einer dazwischenliegenden Pause von 6 Tagen sich als notwendig erweist. Neben der innerlichen Darreichung der Mittel kamen nur Spülungen mit verdünnter Kalium-permanganatlösung zur Verwendung und zwar

bei Männern lediglich der vorderen Harnröhre, bei Frauen Urethra und Vagina. Mit dieser Behandlungsweise traten unter 103 Fällen nur 5 Recidive auf. Allerdings muß betont werden, daß auch bis 6 Ulironstöße gegeben wurden, was einer Behandlungsdauer von mindestens 70 Tagen entspricht.

Schreus will beobachtet haben, daß bei der Behandlung der männlichen Gonorrhoe das Uliron, bei der Behandlung der Frauengonorrhoe das Diseptal das wirksamere Medikament sei. Er schließt sich der Meinung Felkes an, daß die Wirkung der Präparate zweifellos von der Dauer des Bestehens der Gonorrhoe abhängt. Bei ganz frischen Krankheitsfällen hatte er die weitaus größte Zahl der Versager. Auch spreche die Behandlung bei dem weiblichen Tripper besser als bei dem männlichen an. Fast 80% Heilung bei Frauen gegenüber 43% bei Männern. Bei letzteren könne ein dem Hundertsatz bei Frauen sich nähernder Wert erreicht werden, wenn die Behandlung erst nach mehr als 15tägiger Dauer der bis dahin therapeutisch möglichst unbeeinflußten Krankheit eingeleitet werde. Als vorbereitende, die Ulironwirkung nicht beeinflussende Behandlung läßt er nur Einspritzungen von Gonococcenvaccinen während 10 Tage gelten. Wie Felke ist auch Schubert der Ansicht, daß bei den Komplikationen des Trippers die chemotherapeutische Wirkung des Ulirons am deutlichsten in Erscheinung trete.

Dietel erhob als erster seine warnende Stimme gegen eine Ueberschätzung des Ulirons als Heilmittel des Trippers. Bei der Nachprüfung des Diseptals, wie später des Ulirons, konnte er bei 39 kranken Frauen in allen Fällen, bis auf einen, nach kürzerer oder längerer Zeit wieder Trippererreger nachweisen. Bei Männern wurden von 10 Kranken bis auf einen mit Epididymitis alle wieder rückfällig. Mit der kurzen Mitteilung wollte Dietel einerseits vor einem unbegründeten Optimismus warnen und andererseits verhüten, daß das Uliron oder Diseptal solange in der Praxis nicht angewendet werden sollte bis eingehende und durch genügend lange Zeit hindurch ausgeführte klinische Untersuchungen und Beobachtungen alle noch schwebenden Streitfragen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Mittel geklärt seien.

In der Dermatologischen Wochenschrift No. 51 vom Jahr 1937 berichtet Schmidt über Gonorrhoebehandlung mit Diseptal A (Uliron), Diseptal B und C. Die Behandlung führt er in mehreren Versuchsreihen durch. In der ersten Reihe erhielten 59 Patienten während 6 Tagen je 4×1 Tabl. unter Verzicht auf eine gleichzeitige Lokalbehandlung. Er verfuhr dabei wie Grütz, mit dessen Ergebnissen er die seinigen verglich. Auf diese Weise

bekam er nur 2 Kranke endgültig negativ in den Abstrichpräparaten. Er beobachtete dabei folgendes:

1. Infektionen, auf welche das Präparat überhaupt keinen Einfluß auszuüben schien. In der Mehrzahl waren es frische Männergonorrhoen.

2. Infektionen, bei denen in den Abstrichen nach etwa zwei bis drei Tagen keine Gonococcen mehr zu finden waren, dagegen aber in den angelegten Kulturen. Nach Provokation wurden auch in den Präparaten wieder Gonococcen gefunden. Hier waren bei weitem die chronischen Erkrankungen in der Ueberzahl.

In der zweiten Reihe wurden wie vorher angegeben zunächst während 6 Tagen je 4×1 Tablette verabreicht. Daran schloß sich eine 8tägige energische örtliche Therapie an. Ueberwiegend waren nach den 6 Diseptaltagen die Abstriche negativ, jedoch traten bei 17 Patienten von 20 nach Abschluß der achttägigen örtlichen Behandlung wieder Gonococcen in Erscheinung.

In der 3. Versuchsreihe wurde Uliron allein und höher dosiert verabreicht. Es bekamen 21 teils weibliche, teils männliche Gonorrhoekranke mit frischer und chronischer Erkrankung während 6 Tagen je 3×2 Tabletten. Damit konnten aber nur 4 geheilt werden.

In einer weiteren Versuchsreihe bekamen 13 Kranke zwei und mehr Ulironstöße, wobei von diesen so Behandelten wieder 9 Gc positiv wurden. Ebensoviele Rückfälle vom Hundertsatz erlebte Schmidt wenn die Kranken mit Silbersalzen vorbehandelt wurden.

Kurze Zeit darauf berichtet Schmidt über weitere Erfahrungen in der Gonorrhoe mit Uliron. Er führte seine Versuche wiederum in mehreren Gruppen durch. In der ersten Gruppe bekamen 12 Gonorrhoiker je 2 Ulironstöße. Jeder Stoß bestand aus 15 bis 18 gr, die auf 5 oder 6 Tage verteilt gegeben wurden. Zwischen den Stößen wurde eine Pause von ebenfalls 5—6 Tagen eingeschaltet. 11 Kranke wurden auf diese Weise Gc frei. Drei von diesen 11 bekamen 3 Ulironstöße.

In der 2. Gruppe wurden 11 Patienten behandelt. Er bediente sich ebenfalls der Stoßtherapie, nur mit dem Unterschied, daß der 2. Stoß unmittelbar auf den ersten folgte, aber zwischen jeden Ulirontag ein freier Tag eingeschaltet wurde. Lokal wurde mit Kaliumpermanganatlösung gespült. Nur ein Patient rezidierte.

In der 3. Gruppe wurden 11 Patienten in der vorhergehend beschriebenen Weise mit Uliron behandelt. Dazu wurde noch Diathermiebestrahlung angewendet und zwar täglich um 5 Minuten gesteigert bis auf 40 Minuten, begonnen mit 10 Minuten. Von den so Behandelten wurden nur zwei wieder Gc. positiv.

Angeregt durch die in der Literatur angeführten ausgezeichneten Erfolge in der Behandlung der Gonorrhoe mit Uliron, versuchte auch Hruszek dieses Medikament bei Männer- und Frauengonorrhoen. Verfasser konnte in keinem seiner Gonorrhoefälle ein Schwinden der Erreger in den Ausstrichen feststellen. Auch bei den Kranken, die mit Kaliumpermanganat- oder Targesinlösung örtlich behandelt wurden blieb der Erfolg aus. Bei einigen Kranken stieß H. auf Schwierigkeiten in der Weiterbehandlung der Gonorrhoe, da diese sich als geheilt glaubten, nachdem die Sekretion nach Verabreichung von Uliron überraschend nachließ.

Desiderius verabfolgte bei insgesamt 19 Gonorrhoikern in seiner Privatordination Uliron nach der sogenannten Stoßtherapie. Zwei Patienten zeigten während der Behandlung keinerlei Veränderungen ihrer Erscheinungen, blieben sozusagen refraktär. Zwei mit Epididymitis heilten nach der Stoßbehandlung und blieben recidivfrei. Neun mit chronischer Gonorrhoe erkrankte wurden neben den Tablettengaben mit schwacher Kaliumpermanganatlösung gespült, wurden jedoch ohne Ausnahme alle rückfällig. Vier andere chronische Gonorrhoiker wurden auf Uliron und Janetspülungen zunächst wieder positiv. Nach systematischer Prostatamassage und Urethrasondierung neben Uliron blieben sie dann nach 4 Wochen Gc negativ. Er konnte 20% seiner mit Uliron behandelten Fälle als geheilt betrachten.

Im Anschluß an diese Ausführungen sei nun auf die Prüfungsergebnisse eingegangen, die sich an unserer Klinik ergaben. Wir führten unsere Versuche an insgesamt 32 Gonorrhoikern durch. Ist auch diese Zahl viel zu niedrig, um ein sicheres Urteil über die Wirkung des Chemotherapeutikums abgeben zu können, so lassen sich doch daraus an Hand der genau beobachteten Krankheitsfälle und gründlich durchgeführten Untersuchungen schon wertvolle Schlußfolgerungen ziehen, zumal die Untersuchungsergebnisse ziemlich gleichartig ausfielen.

Der Nachweis einer Gonorrhoe wird bei uns nur mit dem Mikroskop ohne Kultur geführt. Wurden im Abstrichpräparat keine Gonokokken mehr gefunden, so wurde stets das Sediment genau noch untersucht, wobei sich dann ziemlich häufig Erreger nachweisen ließen.

Eine Heilung nehmen wir bei Männern an, wenn 3—4 Wochen während der Behandlung die Präparate negativen Befund ergeben und auch nach Aussetzen derselben und anschliessender Provokation Erreger nicht mehr gefunden werden können und eine dreimalige Nachuntersuchung in Abständen von je 14 Tagen keine Recidive feststellen läßt. Bei Frauen ist es sehr viel

schwieriger von einer Heilung zu sprechen, da sich trotz zahlreichster negativ bei der Untersuchung ausgefallener Abstriche, die intra- oder postmenstruell und dann noch nach Provokation gemacht werden, plötzlich wieder intracelläre Gonokokken im Abstrich finden lassen. Als wahrscheinlich geheilt betrachten wir nur jene Krankheitsfälle, deren Abstriche im Verlauf eines halben Jahres, regelmäßig während und nach Ablauf der Menstruation untersucht, negativ bleiben.

Unsere Versuche wurden in 2 Hauptgruppen durchgeführt:

1. Behandlung mit fortlaufenden Gaben von Uliron, in Tagesdosen von 3×1 Tablette.
2. Behandlung mit Ulironstößen und zwar bis zu 3 Stößen, bei tgl. Gaben von 3×2 Tabletten während 5—8 Tagen.

Zunächst hielten wir uns an das erste Schema und behandelten damit 10 Kranke. Die Infektion lag bei allen mindestens 12 Tage zurück. Die eine Hälfte bekam keinerlei örtliche Behandlung. Von diesen 5 Kranken blieben 2 Männer nach Provokation recidivfrei, der eine nach 40 Gramm Uliron, der andere, bei dem eine Nebenhodenentzündung vorlag, schon nach 9 Gramm. Von den 3 rückfälligen Männern reagierten 2 überhaupt nicht auf Uliron, obwohl über 25 Gramm verabreicht wurden. Der Harn blieb dauernd trüb. Gonokokken waren stets nachzuweisen. Bei dem 3. Kranken mit Epididymitis verschwanden wohl nach 2 Tagen die Gonokokken, jedoch blieb die Farbe des Harns opak. Dieser Zustand hielt 5 Wochen an, dann traten im Präparat wieder Erreger in Erscheinung, obwohl bis 50 Gramm Uliron eingenommen worden waren.

Die andere Hälfte der Kranken wurde mit schwachen Targesin- oder Albarginlösungen 5—6 Tage lang vorbehandelt. Dann erst wurde Uliron gegeben. Zwei davon konnten als geheilt entlassen werden; bei dem einen lag eine Prostatitis mit Fiebersteigerung vor, deren Beschwerden auf Uliron ziemlich rasch zurückgingen. Beide Kranke bekamen je insgesamt über 40 Gramm. Bei den anderen 3 Männern stellte sich merkwürdiger Weise am 10. bzw. 11. Tag, also nach 15 Gramm Uliron eine Prostatitis ein. Daraufhin wurde das Medikament abgesetzt.

Nach dem 2. Schema behandelten wir 22 Gonorrhoekranke, darunter 9 Frauen und 13 Männer. Fünf Fälle können als geheilt bezeichnet werden:

2 Frauen, davon die eine mit positivem Gc-befund in der Cervix, die andere in der Urethra bekamen neben lokaler Behandlung (Auswischen der Urethra und Cervix mit Albargin- bzw.

Argentum nitricum-Lösung, Einlegen von Silberstäbchen und Ausspülen der Scheide mit verdünnter Kaliumpermanganatlösung, in welcher Weise alle weiblichen Uliron-Fälle örtlich behandelt wurden) 2 Ulironstöße.

3 Männer, wovon zwei nach 3 Ulironstößen geheilt waren, der eine ohne jegliche Lokalbehandlung, während der andere vom 2. Stoß ab tgl. Janetspülungen erhielt. Der 3. mit Nebenhodenentzündung, welcher nach Ablauf der akuten Erscheinungen auch mit Janetspülungen der Blase und Injektionen in die vordere Harnröhre (verdünnte Kalium-permanganat-Lösungen) behandelt wurde, blieb ebenfalls recidivfrei.

Bei einer Kranken, die als Komplikationen Bartholinitis, Adnexitis und Rektalgonorrhoe aufwies, war nicht mit Sicherheit festzustellen, ob die Heilung durch Uliron herbeigeführt wurde, da die Kranke längere Zeit mit Lugol'scher Lösung und Silbersalzen vor- und nachbehandelt wurde und Uliron bei Beginn des 2. Stoßes wegen Nebenerscheinungen abgesetzt werden mußte. Patientin ist schon 2 Monate gonokokkenfrei.

Die übrigen Kranken müssen wir als glatte Versager buchen. Es handelt sich um 10 Männer und 6 Frauen. Von den ersteren bekamen 7 zwei und mehr Ulironstöße und 3 nur einen Stoß neben Kalium-permanganatspülungen der Harnröhre. Einer litt an Nebenhodenentzündung, die anderen alle nur an vorderer Harnröhreninfektion. Ein Fall sei hervorgehoben, bei dem nach einigen Tagen unter der Chemotherapie der Harnröhre der Ausfluß fast vollständig nachließ und keine Erreger mehr nachgewiesen werden konnten, dann aber nach Absetzen jeglicher örtlicher Therapie nach 3 Ulironstößen doch plötzlich wieder Gonokokken sich fanden. Er war über 4 Wochen Gc.-negativ geblieben. Ein anderer Fall sei ebenfalls noch erwähnt, der unter Uliron nicht Gc.-negativ wurde und während der Durchführung des 2. Stoßes eine Prostatitis bekam.

Bei 2 Frauen blieben die Abstrichpräparate unter 2 Ulironstößen dauernd positiv. Die anderen 4 Patientinnen bekamen beim 2. Stoß Nebenerscheinungen, die uns zwangen, das Medikament abzusetzen. Gonokokken bestanden dauernd weiter. Bei der einen Kranken war eine Adnexitis nachweisbar.

Während und nach der Behandlung konnten wir in keinem Fall Veränderungen im Harn nachweisen, die eine Nierenschädigung hätten annehmen lassen. Bei einem Kranken mit Epididymitis, der bei der Einweisung in die Klinik Eiweis im Harn zeigte, gaben wir trotzdem Uliron. Unter Nierendiät verschwand das Albumen; das Uliron verursachte keine Verschlimmerung.

Löhe allein berichtet über durch Uliron ausgelöste Nierenschädigungen, die mit Hautausschlägen einhergingen. Meist klang die Albuminurie schnell ab, in einigen Fällen hielt der Befund an Erythrocyten und Leukocyten auch nach Rückgang des Exanthems noch weiter an, in einem Falle über 3 Wochen. Bei einer Kranken verschwand trotz weiterer Diseptalbehandlung die Albuminurie mit Erythrocyten und Leukocyten in wenigen Tagen restlos. Die opaleszierende Trübung des Harns konnten wir, wie andere Verfasser, bei mehreren Kranken beobachten.

Bei den fast regelmäßig vor und nach der Ulironbehandlung angefertigten Blutbildern beobachteten wir ein nicht wesentliches Schwanken des weißen Blutbildes. In der Mehrzahl sanken die Leukocytenzahlen ab, aber nicht unter 4500, bei einigen Kranken stiegen sie leicht an bis 9500. In einem Fall sahen wir ein stärkeres Anwachsen der Lymphocytenwerte bis 39%, sonst nie über 32%. Ein anderer Kranke zeigte nach Uliron ein Ansteigen der eosionophilen Zellen auf 9%. Das rote Blutbild blieb bei allen Kranken normal begrenzt.

Andere Autoren stimmen im wesentlichen mit unseren Beobachtungen überein. Rotter berichtet dagegen von einem 24-jährigen Knecht bei dem sich durch Ulironbehandlung wegen Epididymitis gonorrhoica eine beginnende Agranulozytose wahrnehmen ließ. Die Leukozyten fielen auf 3900, wobei das Blutbild nur 6% granulierte neutrophile Zellen, dagegen 63% Lymphozyten aufwies. Grütz beobachtete einmal eine Eosinophilie von 15%, die auf der Höhe eines Exanthems nach Uliron auftrat. In der Arbeit von Löhe lesen wir von einem Leukozytensturz auf etwa 3600 Zellen, den er nach einem Diseptalstoß bei 30 Kranken 24 mal beobachten konnte. In 6 Fällen war dagegen ein Anstieg der Leukozyten um etwa die gleiche Zahl festzustellen gewesen.

Nebenerscheinungen wiesen fast 22% unserer Fälle auf. Bei 2 männlichen Kranken äußerten sich zuerst Appetittlosigkeit, dann stärkere Kopfschmerzen mit leichtem Brechreiz, Erscheinungen, welche nach Absetzen des Medikaments rasch wieder zurückgingen. Die Erscheinungen stellten sich schon nach Verabreichung von 18—20 g Uliron ein. Bei 5 Frauen sahen wir Exantheme auftreten, denen als Prodromalerscheinungen Kopfschmerzen vorausgingen. Viermal stieg die Temperatur über 39 Grad an. Bemerkenswerter Weise traten die Exantheme bei Stoßbehandlung jedesmal am 1. Tage des 2. Stoßes nach Wiedereinnahme von etwa 4—6 Tabletten auf. In einem Fall handelt es sich um einen leichteren makulo-erythematösen Ausschlag an der Brust und an

beiden Unterarmen, mit geringer Temperatursteigerung. Der Ausschlag war nach 3 Tagen völlig abgeklungen. Die anderen 4 Fälle sind wesentlich ernster zu bewerten. Schnell einsetzender Juckreiz, urtikarielles Exanthem fast den ganzen Körper wechselnd einnehmend, stärkere Schwellung der Haut des Halses und Gesichtes sowie der Augenlider, ferner bei 2 Fällen noch Schwellung der Mundschleimhaut mit stärkeren Schluckbeschwerden, die ein schweres Krankheitsbild kennzeichneten. Dieser Zustand nahm bei den 2 Kranken mit Schleimhautbeteiligung bedrohliche Formen an, da sich für einige Stunden Atemnot bemerkbar machte, die ein Glottisödem befürchten ließ. Die Erscheinungen bildeten sich jedoch ziemlich rasch wieder zurück, ebenso verschwand die Urtikaria nach einigen Tagen vollständig.

Wie wir beobachteten übrigens alle Autoren, welche Uliron erprobten, in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz ihrer Fälle ebenfalls Nebenerscheinungen. Bei Grütz wiesen insgesamt Zweidrittel seiner Kranken Nebenerscheinungen auf. Siebenmal kamen Exantheme, zum Teil mit Fieber einhergehend und 2mal Kopfschmerzen mit Erbrechen zur Beobachtung. Ein anderer Kranker wies außer heftigen Kopfschmerzen ein purpuraartiges Exanthem an den Unterarmen auf. Wieder ein anderer bekam ausgesprochenen Pruritus an Händen und Füßen.

In einem nicht unerheblichen Hundertsatz seiner Fälle bekam auch Löhe Nebenerscheinungen zu sehen. Neben leichteren Gesundheitsstörungen beobachtete er 25mal Hautausschläge von flüchtigen erythematösen bis zu stark juckenden urtikariellen Exanthemen, daneben auch solche morbilliformen und skarlatiniformen Charakters. Besondere Beachtung verdienen 4 Fälle, bei denen sich nervöse Störungen einstellten. Es traten ausgesprochene Paresen an Armen, Beinen und Füßen mit teilweiser Entartungsreaktion der Kleinhand- und Kleinfußmuskulatur auf.

Schubert erwähnt unter 115 Fällen im ganzen 8 unangenehme Nebenerscheinungen. Es handelt sich um 5 typische Arzneimittelexantheme (4 morbilliformer und einer skarlatiniformer Art). Bei 3 Patientinnen machten sich akrozyanotische Zustände bemerkbar.

Hofmann berichtet über plötzliche Fieberanstiege ohne weitere nachweisbare krankhafte Veränderungen während der Uliron-behandlung. Ferner erwähnt er einen Fall von Polyneuritis mit peripherer Schädigung des Nervus Tibialis und Peroneus. Beiderseits schlaffe Parese. Keine Entartungsreaktion. Nach 6 Wochen noch kein sichtbarer Heilerfolg trotz Lichtbogen-, Kurzwellen- und Betabionbehandlung. Allerdings führt Hofmann diese Er-

scheinungen auf eine Ueberdosierung von Ulirontabletten, durch Verschulden des Kranken zurück. Es wurden im ganzen während 16 Tagen fortlaufend über 100 Tabletten eingenommen.

Auch Schreus berichtet von einer ernsten Störung, die sich bei einem Kranken in Form einer motorischen Polyneuritis zeigte und die erst in 6 Wochen allmählich zurückging; die Ursache dürfte auch hier in einer Ueberdosierung liegen. Weiter beobachtete er neben krankhaften Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktus einen subjektiv sehr störenden allgemeinen Pruritus an einem Kranken, ohne daß sich besondere Hautveränderungen zeigten. Bei anderen Kranken traten Hautausschläge nach Art masern- oder scharlachartiger Exantheme oder von Urtikaria auf. Insgesamt handelt es sich bei Schreus um ungefähr 10% ernster zu nehmender Störungen.

Hans Rotter hatte ebenfalls Gelegenheit in 3 unter 27 aus verschiedenen Indikationen mit Uliron behandelten Fällen das Auftreten von Nebenerscheinungen zu beobachten. Diese bestanden 2mal in einem makulo-papulösen Exanthem mit Fiebersteigerung. In dem einen dieser Fälle machte sich die schon einmal erwähnte Agranulozytose bemerkbar, bei dem anderen traten Akroparästhesien auf. Ein weiterer morbilliformer Hautausschlag verlief ohne Fieber und ohne Allgemeinsymptome.

Tietze machte ebenfalls an Hand von 2 veröffentlichten Fällen auf die Gefährlichkeit des Ulirons in der Behandlung der Gonorrhoe aufmerksam. Er berichtete von peripheren Lähmungen mit geringer Beteiligung der sensiblen Fasern nach Gaben von Uliron. In einem Fall waren die motorischen Ausfälle zwar deutlich, aber nicht so schwer wie in einem 2. Fall. In diesem waren nicht nur die Nn.tibialis und peronaei, sondern auch die Nn.medialis und ulnaris beteiligt. Ja selbst eine geringe Facialisschwäche wurde beobachtet.

Besondere Erwähnung verdient ein von Euler veröffentlichter Fall. Es handelt sich um eine 32jährige, kräftige Puella publica, bei der es während der Ulironbehandlung zu allerschwersten toxischen Erscheinungen kam, die zum Exitus führten.

Zwei weitere Todesfälle, ebenfalls im Anschluß an Ulironbehandlung, sollen noch an anderen Kliniken beobachtet worden sein, die aber noch der Veröffentlichung bedürfen.

Ueberblicken wir nun die Versuchsergebnisse, die sich an unserer und an anderen Kliniken bei der Behandlung der Gonorrhoe mit Uliron ergaben, so müssen wir feststellen, daß die Resultate weitgehend verschieden sind. Auffallend ist, daß die wenigsten Versager an den Anstalten festgestellt wurden, die über

viele Krankheitsfälle verfügen (Felke, Löhe, Schubert, Grütz und in seiner zweiten Veröffentlichung Schmidt). Unsere Erfahrungen bei der Behandlung des Trippers mit Uliron geben uns das Recht vor dem alleinigen Gebrauch dieses Mittels zu warnen. Eine Wirksamkeit des Präparates ist nicht vollständig abzulehnen, konnten wir doch immerhin fast 30% Heilungen buchen. Jedoch konnten wir keine wesentliche Abkürzung der Behandlungszeit feststellen.

Was uns aber zwingt das Mittel in seiner jetzigen Zusammensetzung als Therapeutikum bei der Gonorrhoe abzulehnen, sind die zum Teil doch wirklich ernst zu bewertenden Nebenwirkungen des Präparates, die von sämtlichen Autoren übereinstimmend beschrieben sind.

Es ist unseres Erachtens eine Unverantwortlichkeit, daß trotz einzelner warnender Stimmen das Uliron, seit längerer Zeit frei im Handel ohne Rezeptpflicht zu haben ist. So konnte man als stiller Beobachter auf Vergnügungen die sehr rasch populär gewordene blaue Packung warnehmen. Daß das Mittel in Laienkreisen schon allgemein bekannt ist, läßt sich daraus entnehmen, daß in unserer Klinik und Poliklinik, die bisher von männlichen Tripperkranken immer gut besucht war, schon seit mehreren Wochen keine Gonorrhoe mehr zu Gesicht kam und auch in der weiblichen Abteilung ganz überraschend die Krankenzahl sich wesentlich verminderte. Dieser auffallende Rückgang der Tripperkrankenzahl hielt etwa 4 Wochen an.

Die verfrühte Freigabe des noch lange nicht genügend geprüften Mittels ohne Rezeptzwang ist als Vergehen an der Volksgesundheit, die doch Gemeingut sein soll, anzusprechen. Es wurde damit die Behandlung des Trippers außer Kontrolle des Arztes gesetzt. Abgesehen von den durch den Laien nicht zu übersehenden Schädigungen der Gesundheit wird durch die Selbstbehandlung des Kranken, der sich mit dem Verschwinden des Ausflusses geheilt wähnt, es in Wirklichkeit aber nicht ist, der Verbreitung der Gonorrhoe in weitem Maße Vorschub geleistet. Aber auch dem Arzte entstehen ebenfalls größere Schwierigkeiten in der Erkennung einer Gonorrhoe, da das Medikamt in vielen Fällen zu einem raschen Zurückehen der allgemeinen Erscheinungen und einem zeitweisen Verschwinden der Gonokokken führt.

So muß denn von uns Aerzten unbedingt der Rezeptzwang des „Uliron“ gefordert werden. Die 3 Todesfälle, die bis jetzt nach Darreichung dieses Mittels bekannt wurden, dürften allein schon — ganz abgesehen von den zahlreich beobachteten nicht unbedenklich erscheinenden Gesundheitsschädigungen — genügen,

diese Forderung im Interesse der Volksgesundheit zu begründen. Wenn nicht schon zuviel Schaden angerichtet wurde, muß wenigstens von jetzt ab die Behandlung des Trippers ganz allein dem Arzt überlassen werden, der je nach Einstellung, unter der nötigen Vorsicht, dieses Mittel verwenden mag, die bisherigen Behandlungsmethoden aber nicht verlernen darf.

Frei auch weiterhin erhältlich dürfte sich das Uliron für die Volksgesundheit in unheilvollster Weise auswirken, vor allem in einem beträchtlichen Ansteigen der Krankheitskurve des Trippers.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Universitäts-Professor Dr. Leo Hauck für die liebenswürdige Ueberlassung der Arbeit und des Referats meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Angabe.

A. Buschke u. L. Loewenstein: Dtsch. med. Wchschr. Jhg. 54, S. 53.
H. Nagell u. J. Langhans: Münch. med. Wchschr. 1928, Nr. 14, S. 609.
W. Engelhardt u. K. Gemmer: Dermat. Wochschr, 1930, S. 1782.
H. Rotter: Wien. klin. Wchschr. 1937, Nr. 51, S. 1744.
Schreus: Dermat. Zeitschr. Bd. 76, Heft 6, S. 253.
W. Koch: Derm. Wchschr. 1938, Nr. 4.
E. Hofmann: Derm. Wchschr. 1938, Nr. 4.
Domagk: Klin. Wchsch. 1937, Nr, 41, S. 1413.
Grütz: Münch. med. Wchschr. 1937, Nr. 31, S. 1201.
Felke: Dtsch. med. Wchschr. 1937, Nr. 37, S. 1393.
Schubert: Dermat. Wchschr. Nr. 49, Bd. 105, S. 1549.
H. Löhe: Med. Klinik 1938, Nr. 1, S. 11.
Dietel: Dtsch. med. Wchschr. 1937, S. 704.
Schmidt: Derm. Wchschr, 1937, Nr. 51, S. 1612.
Schmidt: Derm. Wchschr. 1938, Nr. 2.
Desiderius: Derm. Wchschr. 1938, Nr. 4.
Hruszek: Derm. Wchschr. 1938, Nr. 2.
A. Tietze: Münch. med. Wchschr. 1938, S. 332.
E. Euler: Münch. med. Wchschr. 1938, S. 623.

Lebenslauf.

Am 31. Dezember 1905 wurde ich als Sohn der Gastwirtseheleute Georg und Margarete Nützel, geb. Beier, in Erlangen geboren. Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich von 1916 bis 1922 die dortige Realschule und lernte anschließend als Werkzeugmacher bei der Fa. Siemens-Reiniger in Erlangen, wo ich noch einige Zeit als Geselle tätig war. Anschließend besuchte ich 2 Semester (1927/1928) die Höhere Technische Lehranstalt in Nürnberg. 1928 unterzog ich mich der Aufnahmeprüfung in die Oberprima der inzwischen zur Oberrealschule aufgebauten Realschule in Erlangen. 1929 erlangte ich die Reife. Nun widmete ich mich dem Medizinstudium. Mit Unterbrechung von 1 Semester, legte ich 1935 in Erlangen das Staatsexamen ab. Erhielt 1936 die Bestallung als Arzt. Nach 1 Jahr Hilfsassistentenzeit an der Universitäts-Hautklinik in Erlangen bekam ich eine ordentliche Assistentenstelle am Städt. Krankenhaus in Nürnberg, wo ich noch tätig bin.